

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 510**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 33/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 11794519 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2651390**

54 Título: **Comprimido farmacéutico orodispersable a base de zolpidem**

30 Prioridad:

16.12.2010 FR 1060654

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.09.2015

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
174 avenue de France
75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MARTINEZ, ANNICK;
ROUGEOT, OLIVIER y
YAGUCHI, YOSHIKATSU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 545 510 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimido farmacéutico orodispersable a base de zolpidem

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una formulación de comprimido farmacéutico orodispersable a base de zolpidem destinada a prevenir el posible abuso del uso del comprimido a costa de terceros. También se refiere a un procedimiento para la preparación de dicho comprimido, y al uso del mismo.

Antecedente tecnológico y problema técnico

10 Zolpidem es un principio activo hipnótico de la categoría de imidazopiridinas. Generalmente se administra de forma oral en forma de comprimidos o en otras formas sólidas. Zolpidem actúa rápidamente. Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos muestran que zolpidem tiene una absorción rápida, y dispara rápidamente la acción hipnótica. Su biodisponibilidad es 70% tras la administración oral, y muestra cinética lineal en dosis terapéuticas que se encuentran entre 5 y 10 mg según formulaciones convencionales, el pico de concentración plasmática se alcanza entre aproximadamente 0,5 y 3 horas, y la semivida de eliminación es corta, con una media de 2,4 horas y una duración de acción de hasta 6 horas. Sin embargo, existe gran variabilidad entre individuos en la biodisponibilidad de 15 una formulación de liberación inmediata convencional a base de zolpidem. De este modo, el desarrollo de una nueva formulación que comprenda zolpidem es particularmente problemático, siendo necesario que los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos no varíen inaceptablemente con respecto a los resultados previamente obtenidos para las formulaciones convencionales, tales como para las formulaciones de liberación inmediata vendidas por la compañía solicitante con los nombres comerciales Ambien®, Stilnox® y Myslee®.

20 Existe la necesidad de una composición farmacéutica a base de zolpidem para la disgregación rápida en la boca que haga posible en particular tragar la composición sin tener que beber simultáneamente y/o que se pueda tragar más fácilmente por las personas, y en particular personas ancianas o personas que viajan frecuentemente. Puesto que la acción hipnótica de zolpidem es rápida, es aconsejable evitar cualquier riesgo de caída inmediatamente después de ingerir el medicamento. De este modo, existe la necesidad de encontrar una formulación que sea fácil de tragar 25 inmediatamente antes de acostarse, en particular sin tener que levantarse a fin de tragar la formulación con una bebida.

Además, debido a la acción hipnótica, zolpidem puede ser objeto de un abuso de uso o de uso indebido. La administración de zolpidem puede tener lugar sin el conocimiento de una persona, por ejemplo cuando la formulación a base de zolpidem se introduce por un tercero en una bebida de esta persona, haciéndose entonces 30 sumisa dicha persona. De este modo, se usa la expresión "crimen favorecido por drogas". Por lo tanto, también existe la necesidad de una formulación a base de zolpidem destinada a prevenir tal uso abusivo.

La compañía solicitante ha tenido éxito al desarrollar una nueva formulación a base de zolpidem para la disgregación rápida que se puede detectar fácilmente en el caso de un uso indebido, mientras que garantiza al paciente una calidad de tratamiento según sus necesidades y/o comparable con un tratamiento que usa 35 formulaciones de zolpidem convencionales. El desarrollo de una formulación que hace posible tanto la disgregación rápida como la detección fácil cuando se usa indebidamente es particularmente complejo en la medida en que los componentes introducidos para contrarrestar el uso indebido pueden entrar en conflicto con la disgregación rápida de la mencionada formulación.

40 De este modo, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para la disgregación rápida en la boca (o también conocida como composición orodispersable) que comprende zolpidem, que muestra medios visuales que hacen posible detectar fácilmente la composición cuando esta última es introducida en una bebida, que comprende opcionalmente alcohol, sin el conocimiento del consumidor de la bebida.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido orodispersable a base de zolpidem que muestra 45 propiedades de disolución y/o farmacocinéticas y/o farmacológicas comparables a formulaciones a base de zolpidem convencionales.

Por razones de simplicidad, excepto que se indique de otro modo, el término "zolpidem" en la descripción incluye zolpidem o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La sal de zolpidem preferida es hemitartrato de zolpidem (o también conocido como tartrato de zolpidem).

50 El comprimido farmacéutico orodispersable según la invención hace posible tanto producir la liberación inmediata de zolpidem tras la administración oral según las expectativas, como, si se introduce en una bebida opcionalmente alcohólica, generar medios visuales al entrar en contacto con esta última. Estos medios visuales hacen posible entonces evitar que la mencionada bebida sea administrada a una persona sin su conocimiento, siendo alertada la persona visualmente por la presencia de un cuerpo extraño (a saber, en comprimido) en su bebida.

55 Ya se ha proporcionado, en la solicitud de patente WO 00/38649, una composición farmacéutica para la administración oral destinada a prevenir el abuso de uso de un principio activo farmacéutico a expensas de un

tercero. El medio visual generado por la composición descrita corresponde a la flotación del comprimido, o a la formación de partículas insolubles, opcionalmente en combinación con una efervescencia, o una combinación de estos medios visuales. Sin embargo, el medio visual que consiste en la opacificación de la bebida como se describe más abajo no se describe ni se sugiere. Este medio visual hace posible la detección fácil y rápida de la composición farmacéutica en la bebida, sin que este medio visual presente problemas al paciente que usa la composición farmacéutica según el uso recomendado.

Sumario de la invención

Más específicamente, una materia objeto de la presente invención es un comprimido farmacéutico orodispersable, caracterizado por que comprende zolpidem o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente disgregante, al menos un agente soluble de tipo poliol, y componentes que, si el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol, generan un medio visual que corresponde a una opacificación de la bebida y a al menos otro medio visual escogido de efervescencia, coloración, formación de partículas insolubles, flotación del comprimido y una combinación de estos medios visuales, comprendiendo los componentes que generan la mencionada opacificación de la bebida partículas de dióxido de titanio.

Según una realización preferida de la invención, los componentes que generan la mencionada opacificación de la bebida consisten en partículas de dióxido de titanio.

Preferiblemente, el comprimido comprende al menos 15 mg, preferiblemente al menos 20 mg, de partículas de dióxido de titanio. Ventajosamente, el comprimido comprende 15 mg de partículas de dióxido de titanio.

Según otra realización preferida, el comprimido comprende al menos un generador de efervescencia.

El generador de efervescencia está compuesto preferiblemente solo de un generador de dióxido de carbono, escogiéndose este último de un carbonato o un bicarbonato de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo o de un aminoácido, tal como carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, sesquicarbonato de sodio y sus mezclas; ventajosamente, el generador de dióxido de carbono es carbonato de calcio.

Según otra realización específica, el comprimido comprende adicionalmente un excipiente lipófilo escogido de estearatos, palmitatos/estearatos y behenatos de glicerilo; aceites vegetales hidrogenados y sus derivados; ceras vegetales y de animales y sus derivados; aceites de ricino hidrogenados y sus derivados; y ésteres y alcoholes cetílicos; preferiblemente, el excipiente lipófilo es behenato de glicerilo.

El agente disgregante se escoge preferiblemente de carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada y polivinilpirrolidona reticulada, y más ventajosamente polivinilpirrolidona reticulada.

La cantidad de agente disgregante varía preferiblemente de 2 a 15% en peso, preferiblemente de 4 a 12% en peso, con respecto al peso total del comprimido.

El agente soluble de tipo poliol se escoge preferiblemente de manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y sus mezclas.

Preferiblemente, la cantidad de agente soluble de tipo poliol está entre 20 y 50% en peso, preferiblemente entre 30 y 45% en peso, con respecto al peso total del comprimido.

Según una realización preferida, el zolpidem se reviste con un agente de revestimiento a base de un polímero que es soluble a pH 5 o menos, y que es permeable a pH por encima de 5.

Además, el comprimido también comprende preferiblemente al menos un excipiente hidrófilo escogido preferiblemente de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; gomas vegetales y sus derivados; derivados de ácido alginico; polietilenglicoles y sus derivados; almidones y sus derivados; sílices y sus derivados; polimetacrilatos; y copolímeros de ácidos acrílico y metacrílico.

Preferiblemente, el zolpidem está en forma de gránulos, preferiblemente con un diámetro medio de partículas de entre 100 y 300 μm , ventajosamente entre 100 y 250 μm .

Según una realización específica, el comprimido comprende (1) una fase interna que comprende gránulos revestidos a base de zolpidem y un agente de revestimiento a base de un polímero que es soluble a pH 5 o menos y que es permeable a un pH por encima de 5, (2) una fase externa que comprende al menos un agente disgregante, al menos un agente soluble de tipo poliol, y componentes que, si el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol, generan un medio visual que corresponde a una opacificación de la bebida y a al menos algún otro medio visual escogido de efervescencia del comprimido, flotación del comprimido, formación de partículas insolubles y la combinación de estos medios visuales, siendo los componentes que generan la mencionada opacificación de la bebida partículas de dióxido de titanio.

Preferiblemente, la fase interna comprende gránulos de zolpidem revestidos con un copolímero de amino-metacrilato.

De otra forma preferida, el agente disgregante es polivinilpirrolidona reticulada.

Según otra preferencia, el agente soluble de tipo poliol es manitol.

- 5 En otra realización posible, la fase externa comprende partículas de dióxido de titanio, un agente que genera dióxido de carbono y al menos un excipiente lipófilo.

Más preferiblemente, la fase externa comprende partículas de dióxido de titanio, behenato de glicerol y opcionalmente carbonato de calcio, y está desprovista preferiblemente de compuesto ácido farmacéuticamente aceptable, cuando está presente el carbonato de calcio.

- 10 El comprimido comprende preferiblemente de 1 a 5% en peso de zolpidem, tal como, por ejemplo, 2,5, 5 o 10 mg por comprimido, al menos 20 mg, preferiblemente al menos 25 mg, de partículas de dióxido de titanio por comprimido, de 2 a 15%, preferiblemente de 4 a 12%, de agente disgregante, y de 20 a 50%, preferiblemente de 30 a 45%, de agente soluble de tipo poliol, expresándose los porcentajes con respecto al peso total del comprimido.

- 15 Según otra forma alternativa, este comprimido comprende adicionalmente de 5 a 25% en peso, preferiblemente de 10 a 20% en peso, y más particularmente 15% en peso de un generador de efervescencia, y de 0,05 a 15%, preferiblemente de 0,1 a 6%, y ventajosamente de 0,2 a 5% (inclusive) de excipientes lipófilos.

Generalmente, la sal de zolpidem usada es hemitartrato de zolpidem.

La invención también se refiere a un comprimido según la invención para uso oral en un método para el tratamiento de insomnio, en particular insomnio ocasional, transitorio o crónico.

- 20 El comprimido según la invención es particularmente ventajoso puesto que hace posible revelar sus propiedades contra el uso indebido cuando se introduce en una bebida, pero no las revela en la boca.

El comprimido según la invención también muestra la ventaja de tener una liberación y una acción del principio activo que no se ven afectadas perjudicialmente por la formulación orodispersable y la presencia de componentes destinados a ser revelados durante un posible uso indebido.

- 25 En el contexto de la presente invención, el comprimido farmacéutico es para la liberación inmediata.

Breve descripción de las figuras

Las etapas principales de la preparación de gránulos revestidos según la forma específica de la invención se presentan en la Figura 1 (FAB significa lecho de aire fluidizado).

- 30 Las etapas finales principales de la preparación de comprimidos según una forma específica de la invención se presentan en la Figura 2.

Descripción detallada de la invención

- 35 En el contexto de la presente invención, la expresión “medio visual” se entiende que significa cualquier elemento que indica la presencia del comprimido según la invención en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol y que puede tomar las formas de, por ejemplo, una opacidad, de una efervescencia, de un tinte, de una flotación del comprimido en la superficie de la bebida, o de una formación de partículas insolubles en la superficie de la bebida, en los bordes del receptáculo, en la bebida y/o en el fondo del receptáculo.

- 40 La bebida acuosa puede ser transparente, translúcida u opaca, puede ser coloreada o incolora, y puede comprender opcionalmente alcohol. En particular, puede corresponder a café, té, vino, bebidas alcohólicas, cava, sake, cualquier bebida burbujeante, tal como una bebida burbujeante de tipo cola, opcionalmente con la adición de alcohol, cualquier otra bebida carbonatada, con o sin alcohol, o cualquier cóctel o mezcla líquida a base de zumo de frutas, en alcoholes, y similar. El comprimido según la invención es particularmente adecuado para bebidas transparentes o translúcidas.

- 45 Los comprimidos según la presente invención tienen un tamaño aceptable para la administración oral convencional. De este modo, se da preferencia a comprimidos con un peso menor que 800 mg, preferiblemente menor que 500 mg, y más particularmente menor que 400 mg (tal como, por ejemplo, comprimidos que tienen un peso de 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 400 mg).

Según la invención, el comprimido comprende al menos un agente disgregante y al menos un agente diluyente de tipo poliol que hace posible su disgregación rápida en la boca.

- 50 La expresión “disgregación rápida en la boca” se entiende que significa un comprimido que se rompe en menos de 3 minutos, preferiblemente en menos de 30 segundos (por ejemplo, en 15, 20 o 30 segundos). La ruptura se puede

medir según el ensayo descrito en la sección 2.9.1 de la Farmacopea Europea, usando un dispositivo de tipo Sotax DT3 (preferiblemente, el ensayo se lleva a cabo sin un disco).

Se puede hacer mención en particular, entre los agentes disgregantes, de carboximetilalmidón sódico (peso molecular de 500 a 1000 kDa), tal como el producto vendido por Avebe con el nombre comercial Primojel®, o el producto vendido por JRS Pharma con el nombre comercial Explotab®, carboximetilcelulosa sódica reticulada, también representada por la expresión croscarmelosa sódica, o polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, tal como el producto vendido por BASF con el nombre comercial Kolidon® CL. Se prefiere muy particularmente la polivinilpirrolidona reticulada.

La cantidad del agente disgregante en el comprimido puede variar dentro de límites amplios, en particular como una función de los otros componentes presentes en el comprimido y de sus cantidades respectivas. Para dar un orden de magnitud y ventajosamente, la cantidad del agente disgregante puede variar de 2 a 15% (inclusive) en peso, preferiblemente de 4 a 12% (inclusive) en peso, y ventajosamente de 7 a 10% (inclusive) (por ejemplo: 10%) en peso, con respecto al peso total del comprimido.

El comprimido según la invención puede comprender adicionalmente al menos un agente soluble de tipo poliol (o alcohol de azúcar). Un poliol (o alcohol de azúcar) es una forma hidrogenada de azúcar en la que el grupo carbonilo (es decir, aldehído o cetona) se ha reducido para dar un grupo hidroxilo primario o secundario. En particular, el agente soluble diluyente se escoge de un poliol de menos de 13 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 12 átomos de carbono (inclusive), escogiéndose preferiblemente este poliol del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y sus mezclas. Preferiblemente, se usa maltitol. El mencionado agente soluble se usa en forma de gránulos, de polvos, o de una mezcla de gránulos y polvos. Los gránulos presentan generalmente un diámetro medio de 100 a 500 micrómetros; en forma de un polvo, el agente soluble presenta un diámetro medio de partículas generalmente menor que 100 micrómetros, en particular entre 10 y 90 micrómetros.

La cantidad del agente soluble en el comprimido puede variar dentro de límites amplios, en particular como una función de los otros componentes presentes en el comprimido y de sus cantidades respectivas. Para dar un orden de magnitud y ventajosamente, la cantidad del agente soluble diluyente que tiene propiedades de unión puede variar de 20 a 50% (inclusive) en peso, preferiblemente de 30 a 45% (inclusive) (por ejemplo: 31, 32, 33, 34, 35, 42 y 43%) en peso, con respecto al peso total del comprimido.

Al menos uno de los componentes del comprimido según la invención genera una opacificación de la bebida cuando el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol. Esta opacificación de la bebida se obtiene ventajosamente en particular por la presencia de dióxido de titanio (TiO₂) en el comprimido.

El TiO₂ tiene más específicamente color blanco. Se proporciona en forma de partículas. Estas partículas son generalmente insolubles en agua y disolventes orgánicos. Cuando el comprimido se rompe en una bebida, las partículas de TiO₂ presentes en el comprimido forman entonces una suspensión en la bebida que es particularmente visible por el consumidor de la bebida.

Las partículas de TiO₂ están en forma de polvo blanco inodoro e insípido. Las partículas miden aproximadamente 0,3 µm, y generalmente como máximo 1 µm, y a menudo forman agregados de aproximadamente 100 µm. El dióxido de titanio se vende en particular por Brenntag con el nombre Titanium Dioxide 3328®. Las partículas de TiO₂ presentan preferiblemente una superficie específica mayor que 10 m²/g, y ventajosamente menor que 200 m²/g. Más específicamente, la superficie específica de las partículas de TiO₂ es mayor que 10 y menor que 15 m²/g.

Más particularmente, el comprimido según la invención comprende al menos 15 mg, o al menos 20 mg, de partículas de TiO₂ (tal como, por ejemplo, 15 o 30 o 60 mg por comprimido). Esta cantidad mínima hace posible la detección en un receptáculo, tal como un vaso o una copa, que contiene una bebida (siendo generalmente el volumen de la bebida como máximo 250 ml, preferiblemente 200 o 75 ml, e incluso 4 cl). En el comprimido, la cantidad de partículas de dióxido de titanio está preferiblemente entre 8 y 30% en peso, con respecto al peso total del comprimido. Ventajosamente, la cantidad de partículas de dióxido de titanio está preferiblemente entre 10 y 25% en peso, con respecto al peso total del comprimido (tal como, por ejemplo, 12, 15 o 20%).

Según una forma específica de la invención, el medio visual corresponde al menos a opacificación y a efervescencia. Según esta forma, el comprimido según la invención comprende preferiblemente zolpidem, partículas de dióxido de titanio, y al menos un generador de efervescencia, preferiblemente un generador de efervescencia compuesto únicamente de un agente que genera dióxido de carbono.

Uno de los otros medios visuales es de este modo la efervescencia (cuando el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol). La efervescencia se obtiene generalmente por medio de un generador de efervescencia, tal como se describe más abajo. La flotación del comprimido (o de sus partículas disgregadas) se puede proporcionar opcionalmente mediante la efervescencia.

El generador de efervescencia se puede proporcionar en forma de un par efervescente, compuesto de un agente que genera dióxido de carbono y un compuesto ácido farmacéuticamente aceptable, o compuesto únicamente de un agente que genera dióxido de carbono, haciendo posible la acidez de la bebida la efervescencia.

- El agente que genera dióxido de carbono es habitualmente un carbonato o un bicarbonato de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo o de un aminoácido. Se puede hacer mención, por ejemplo, como el agente que genera dióxido de carbono, de carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, sesquicarbonato de sodio o sus mezclas. Como el agente que genera dióxido de carbono, se da preferencia a carbonato de calcio.
- El compuesto ácido farmacéuticamente aceptable es un anhídrido de ácido, un ácido monocarboxílico, un ácido policarboxílico, o una sal parcial de ácido policarboxílico. El compuesto ácido farmacéuticamente aceptable se puede escoger más particularmente de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido nicotínico, ácido acetilsalicílico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, anhídrido glutárico, anhídrido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, citrato monosódico y anhídrido succínico.
- Como par generador de la efervescencia, se da preferencia al par efervescente compuesto de carbonato de calcio y ácido cítrico anhidro.
- El agente que genera dióxido de carbono puede estar compuesto de una mezcla de varios agentes mencionados anteriormente que generan dióxido de carbono.
- En el generador de efervescencia, el contenido de compuesto ácido se escoge generalmente de manera que la relación del número de moles de compuesto ácido al número de moles de generador de dióxido de carbono está entre 1 y 2.
- Según una forma preferida, el generador de efervescencia está compuesto únicamente de un agente que genera dióxido de carbono. Según esta forma, el comprimido según la invención está desprovisto de compuesto ácido farmacéuticamente aceptable. Según esta forma, el agente que genera dióxido de carbono puede ser uno de los mencionados anteriormente, y es preferiblemente carbonato de calcio.
- Esto es debido a que se ha encontrado que la mayoría de las bebidas usadas en el contexto del uso indebido son ácidas (pH menor que 7), y que de este modo hacen posible que tenga lugar la efervescencia únicamente en presencia de agente que genera dióxido de carbono. Además, esta forma presenta la ventaja de no poseer el fenómeno de la efervescencia que aparece en la boca durante la administración oral del comprimido, estando generalmente la boca a un pH no ácido.
- En este contexto, la cantidad de agente generador de efervescencia está preferiblemente entre 5 y 25% en peso, ventajosamente entre 10 y 20% (inclusive) en peso, y más particularmente 15% en peso, con respecto al peso total del comprimido.
- El comprimido puede liberar partículas insolubles visibles, incluso si el comprimido no flota o no flota inmediatamente.
- Según una forma específica, a fin de proporcionar la formación de partículas insolubles, distintas de dióxido de titanio, visibles en la superficie de la bebida y/o en las paredes del receptáculo, el comprimido puede comprender uno o más excipientes lipófilos.
- Se puede hacer mención, entre los excipientes lipófilos, de estearatos, palmitatos/estearatos y behenatos de glicerilo; aceites vegetales hidrogenados y sus derivados; ceras vegetales y de animales y sus derivados; aceites de ricino hidrogenados y sus derivados; y ésteres y alcoholes cetílicos. Entre los excipientes lipófilos, se da preferencia a behenato de glicerilo.
- La cantidad de excipientes lipófilos en el comprimido puede variar en gran medida, especialmente como una función del principio activo, de los otros componentes presentes en el comprimido, y de sus cantidades respectivas. Para dar un orden de magnitud, y ventajosamente, la cantidad de excipientes lipófilos puede variar de 0,05 a 15% (inclusive) en peso, preferiblemente de 0,1 a 6% en peso, y ventajosamente de 0,2 a 5% (inclusive) (por ejemplo, 0,25, 3 o 4%) en peso, con respecto al peso total del comprimido.
- El comprimido, en el líquido o en su superficie, se puede romper, en particular bajo la acción de la efervescencia. A medida que se produce la ruptura, se observa la formación de aglomerados, aglomerados los cuales flotan y posiblemente se pegan a las paredes del receptáculo y/o se suspenden en el líquido.
- Según una forma específica de la invención, el medio visual corresponde al menos a opacificación, efervescencia, y a la formación de partículas insolubles. Según esta forma, el comprimido según la invención comprende zolpidem, partículas de dióxido de titanio, al menos un generador de efervescencia, preferiblemente un generador de efervescencia compuesto únicamente de un agente que genera dióxido de carbono, y al menos un excipiente lipófilo.
- Las partículas insolubles se pueden obtener así opcionalmente mediante la presencia de un excipiente lipófilo en el comprimido según la invención.
- El comprimido puede presentar adicionalmente propiedades de viscosidad que aparecen al entrar en contacto con cualquier bebida. Esta característica hace posible atrapar el gas producido posiblemente por la efervescencia, que

también se refleja por el hinchamiento del comprimido. La caída de la densidad generada hace entonces posible proporcionar el mantenimiento del comprimido en la superficie de la bebida, y de este modo hace posible la flotación del comprimido o de sus partículas disgregadas. Tal viscosidad se puede obtener en virtud de uno o más compuestos gelificables.

- 5 El compuesto gelificable puede comprender uno o más excipientes hidrófilos que provocan el hinchamiento del comprimido y opcionalmente el atrapamiento del gas formado por el generador de efervescencia. El compuesto gelificable puede corresponder a una mezcla de excipientes lipófilos e hidrófilos.

El comprimido según la invención comprende además opcionalmente al menos un excipiente hidrófilo. Se puede hacer mención, entre los excipientes hidrófilos, de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (peso molecular de 50 a 1250 kDa), hidroxipropilmetilcelulosa (peso molecular de 10 a 1500 kDa), carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; gomas vegetales y sus derivados; derivados de ácido algínico; polietilenglicoles y sus derivados; almidones y sus derivados; sílices y sus derivados; polimetacrilatos; y copolímeros de ácidos acrílico y metacrílico.

- 10 Al menos uno de los constituyentes del compuesto gelificable, ya sea el excipiente hidrófilo o el excipiente lipófilo, se puede escoger para que tenga poca solubilidad en alcohol.

De este modo, el comprimido según la invención, en particular el comprimido, que tiene poca solubilidad en un líquido o bebida alcohólica con un grado mayor que 45, da al líquido o a la bebida el aspecto de una suspensión de partículas viscosas insolubles.

- 20 Finalmente, se puede añadir ventajosamente otro medio visual, tal como un colorante, al comprimido según la invención. Esto es de uso particular cuando la bebida es una bebida translúcida o un zumo de frutas. Este colorante puede colorear de este modo la bebida. El colorante no es generalmente ni negro ni blanco.

Se puede hacer mención, entre los colorantes que se pueden usar en el comprimido según la invención, de indigotina, rojo cochinilla, amarillo naranja S, rojo allura AC, óxidos de hierro, curcumina, riboflavina, tartrazina, amarillo de quinolina, azorrubina, amaranto, carmines, eritrosina, rojo 2G, azul patente V, azul brillante FCF, clorofilas, complejos cúpricos de clorofilas, verde S, caramelos, negro brillante BN, carbón vegetal, FK y HT marrones, carotenos, extractos de annatto, extractos de pimentón, licopeno, luteína, cantaxantina, rojo de remolacha, antocianinas, litolrubina BK, o cualquier otro colorante adecuado para el consumo.

Finalmente, la preparación técnica de los comprimidos también puede conducir a la introducción de agentes formadores de comprimidos:

- 30 - agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 400 a 7000000, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo, glicéridos mono-, bi- o trisustituidos, o estearilfumarato de sodio, vendido con el nombre de Pruv® por JRS Pharma;
- 35 - agentes de fluidez, tales como sílice coloidal o cualquier otra sílice, por ejemplo el producto vendido por Degussa con el nombre comercial Aerosil;
- aglutinantes, tales como almidón, amortiguadores, absorbentes, diluyentes, tales como lactosa, y cualquier otro aditivo farmacéuticamente aceptable.

Según una forma alternativa de la invención, el zolpidem en el comprimido según la invención se reviste, encapsula y/o pretrata, a fin de enmascarar el sabor desagradable del principio activo. Esto es debido a que los principios activos, tales como zolpidem, y en particular tartrato de zolpidem, tienen un sabor amargo que se ha de enmascarar. En el contexto del enmascaramiento del sabor de principios activos en los que el sabor es desagradable al paciente, se pueden emplear diversas tecnologías, tales como en particular granulación, revestimiento, opcionalmente en un lecho de aire fluidizado y similares. Los compuestos para enmascarar el sabor que se usan en el contexto de estas tecnologías pueden ser polímeros: a saber, derivados de celulosa (HPC, HPMC, EC), derivados de ácido metacrílico (intervalo de Eudragit) y derivados de poliacetato de vinilo. También es posible concebir la microencapsulación mediante un procedimiento en fase de CO₂ supercrítica o mediante un método de coacervación simple o complejo. Se pueden usar los mismos polímeros de enmascaramiento mencionados anteriormente, junto con otros excipientes de tipo quitosano, alginato o gelatina. Para enmascarar el sabor de un principio activo, también se pueden emplear procedimientos de atomización en "caliente" (secado por pulverización) o en "frío" (enfriado por pulverización). La tecnología de "enfriamiento por pulverización" se describe en el documento WO2004/058137, y consiste en fundir una matriz grasa e incorporar el principio activo en ella. Éste último se disuelve o se dispersa en la fase grasa, compuesta de ácidos grasos, o ésteres de ácidos grasos, o alcoholes grasos, o ceras, o mezcla de los mismos. La mezcla fundida se lleva subsiguientemente, vía una bomba peristáltica, a una boquilla de doble fluido en la que se atomiza en gotitas más o menos finas (dependiendo de los parámetros aplicados). Finalmente, las gotitas se enfrían mediante una corriente de aire frío en la cámara de atomización y se convierten en gránulos sólidos que comprenden el principio activo dispersado a lo largo de la matriz grasa. También es posible concebir el uso de un procedimiento de revestimiento en masa fundida caliente. Un procedimiento de revestimiento en masa fundida

caliente es en particular aquel que consiste en preparar una composición del principio activo que comprende (a) un centro granulado compuesto de granos de principio activo aglomerados en presencia de aglutinante, preferiblemente un agente hidrófilo escogido de polímeros hidrófilos o agentes termofusibles (tales como derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina o macrogoles (polietilenglicoles)), y (b) una capa de revestimiento para el mencionado centro granulado compuesta de una matriz grasa (tal como ácido esteárico, ácido palmítico o ácido mirístico, puro o como mezclas, y/o sus alcoholes grasos correspondientes). Esta tecnología se describe en particular en la solicitud de patente FR1053034, presentada el 21 de abril de 2010 por la compañía solicitante.

Estas tecnologías hacen posible obtener comprimidos con el enmascaramiento del sabor correcto, a la vez que proporcionan disolución del principio activo en un medio ácido, que no se ralentiza.

Según una realización específica de la invención, el zolpidem se reviste con un agente de revestimiento a base de polímero que es soluble a pH 5 o menos y que es permeable a pH por encima de 5. Se puede hacer mención en particular, como tal, de copolímeros de amino-metacrilato de tipo E vendidos por Evonik® con el nombre comercial Eudragit® E, tales como Eudragit® E100 (en forma de gránulos) o Eudragit® EPO (en forma de polvos). Se da preferencia muy particularmente al copolímero de amino-metacrilato en forma de polvos (tal como Eudragit® EPO).

El zolpidem se proporciona generalmente en forma de cristales que tienen un diámetro medio de aproximadamente 100 µm. Ventajosamente, en particular si está revestido, el zolpidem se granula de antemano a fin de presentar preferiblemente un diámetro medio de partículas de entre 100 y 300 µm, ventajosamente entre 100 y 250 µm. La granulación se puede llevar a cabo, por ejemplo, según una técnica convencional mezclando los diferentes compuestos, a fin de obtener un polvo homogéneo, humectando con una disolución alcohólica, acuosa o acuosa/alcohólica, y secando entonces, en un lecho de aire fluidizado, hasta que se obtiene un porcentaje de humedad residual predeterminado. Los gránulos se tamizan preferiblemente de forma subsiguiente, a fin de recuperar los gránulos que presentan un diámetro medio de partículas de entre 100 y 300 µm, ventajosamente entre 100 y 250 µm. La disolución comprende ventajosamente un aglutinante, tal como, por ejemplo, polivinilpirrolidona (peso molecular de 28 a 1500 kDa), hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa), un copolímero de amino-metacrilato de tipo E como se describe anteriormente, o cualquier otro aglutinante farmacéuticamente aceptable. Es preferible usar el copolímero de amino-metacrilato.

El revestimiento del zolpidem se lleva a cabo mediante técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, mezclando los gránulos de principio activo como se obtienen anteriormente con una disolución que comprende el agente de revestimiento como se define anteriormente, seguido del secado en un lecho de aire fluidizado. La disolución comprende así el agente de revestimiento, compuesto de al menos un polímero que es soluble a pH 5 o menos y que es permeable a un pH por encima de 5; además, comprende al menos un agente tensioactivo, al menos un plastificante, al menos un agente anti-bloqueo, al menos un disolvente, y preferiblemente una mezcla de estos componentes. Preferiblemente, la cantidad de materia seca de la disolución a depositar sobre los gránulos está entre 50 y 99% en peso, ventajosamente de 60 a 70% (inclusive) en peso, con respecto al peso total del gránulo revestido. Preferiblemente, la cantidad del agente de revestimiento en la disolución está entre 50 y 70% en peso, más particularmente entre 60 y 65% en peso, con respecto al peso total del gránulo revestido.

El comprimido según la presente invención se puede obtener mediante cualquier tecnología de formación de comprimidos convencional conocida por una persona experta en la técnica mezclando polvos y/o granulando usando, por ejemplo, prensas giratorias. De este modo, los componentes del comprimido según la invención se mezclan entre sí en disolución o en forma de polvos y/o gránulos, a fin de ser secados subsiguientemente de forma opcional, y después se conforman en comprimidos. La mezcla necesaria para la formación de comprimidos se puede obtener mediante granulación en seco o mezclamiento directo de los constituyentes. De este modo, los constituyentes son aquellos especificados anteriormente, en particular zolpidem, y en particular en forma de gránulos, opcionalmente revestidos, encapsulados y/o pretratados, como se describe anteriormente, el agente disgregantes, el agente soluble de tipo poliol, partículas de dióxido de titanio, uno o más componentes adicionales frente al uso indebido, y opcionalmente otros constituyentes, tales como los especificados anteriormente en el texto, tales como, por ejemplo, agentes lubricantes, agentes de fluidez y/o aglutinantes.

Un comprimido puede tener una forma cilíndrica, lenticular, esferoidea, ovoide u otra forma que haga posible la administración fácil y la ingesta fácil.

El comprimido según la invención está preferiblemente desprovisto de revestimiento de película como su superficie externa.

Las cantidades de zolpidem necesarias son las mismas que aquellas que se administran habitualmente. A título de ejemplo, la cantidad de hemitartrato de zolpidem está entre 2 y 10 mg, tal como, por ejemplo, 2,5, 5 y 10 mg, por comprimido.

Una realización específica del comprimido orodispersable según la invención es un comprimido que comprende (1) una fase interna que comprende gránulos revestidos a base de zolpidem y un agente de revestimiento a base de un polímero que es soluble a pH 5 o menos y que es permeable a un pH por encima de 5, (2) una fase externa que

comprende al menos un agente disgregante, al menos un agente soluble de tipo poliol y componentes que, si el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol, genera un medio visual que corresponde a una opacificación de la bebida y a al menos algún otro medio visual escogido de efervescencia del comprimido, la flotación del comprimido, la formación de partículas insolubles y la combinación de estos medios visuales, siendo los componentes que generan la mencionada opacificación de la bebida partículas de dióxido de titanio.

Según una forma específica, la fase interna del comprimido anterior comprende gránulos de zolpidem revestidos con un copolímero de amino-metacrilato; preferiblemente, en la fase externa, el agente de disgregación es polivinilpirrolidona reticulada y/o el agente soluble de tipo poliol es manitol.

Preferiblemente, la fase externa comprende partículas de dióxido de titanio, un agente que genera dióxido de carbono, en particular carbonato de calcio, y al menos un excipiente lipófilo, en particular behenato de glicerilo. Ventajosamente, la fase externa, o más generalmente el comprimido, está desprovista de compuesto ácido farmacéuticamente aceptable.

Según una forma específica, el comprimido según la invención comprende una fase externa que comprende partículas de dióxido de titanio, carbonato de calcio y behenato de glicerilo, que está desprovista de compuesto ácido farmacéuticamente aceptable.

Esta realización específica es particularmente ventajosa por las razones descritas anteriormente, a saber, el comprimido según la invención es capaz, si se introduce en una bebida que comprende opcionalmente alcohol, de generar un medio visual al contacto con esta última, revela sus propiedades contra el uso indebido cuando se introduce en una bebida, pero no las revela en la boca, y la liberación y la acción del zolpidem, cuando se administra oralmente, están de acuerdo con las expectativas. La liberación y la acción del principio activo no se ven afectados perjudicialmente por la presencia, en el comprimido, de los constituyentes destinados a ser revelados durante un posible uso indebido.

Según una forma específica, el comprimido según la invención comprende generalmente de 1 a 5% en peso de zolpidem, tal como, por ejemplo, 2,5, 5 o 10 mg por comprimido, comprende al menos 15 mg de partículas de dióxido de titanio por comprimido, comprende de 2 a 15% (inclusive), preferiblemente de 4 a 12% (inclusive), de agente disgregante, y comprende de 20 a 50%, preferiblemente de 30 a 45%, de agente soluble de tipo poliol, expresándose los porcentajes con respecto al peso total del comprimido. Ventajosamente, el comprimido comprende adicionalmente de 5 a 25% en peso, preferiblemente de 10 a 20% en peso, de generador de efervescencia, y de 0,05 a 15% (inclusive), preferiblemente de 0,1 a 6%, de excipientes lipófilos.

Otra materia objeto de la presente invención es un método para tratar insomnio, en particular insomnio ocasional, transitorio o crónico, que comprende la administración oral a un sujeto que lo requiera de al menos un comprimido orodispersable a base de zolpidem según la invención.

La presente invención también se refiere al comprimido orodispersable a base de zolpidem según la invención para uso oral en un método para el tratamiento de insomnio, en particular insomnio ocasional, transitorio o crónico.

Finalmente, la presente invención se refiere al comprimido según la invención para uso en un método de tratamiento terapéutico, en particular un método para el tratamiento de insomnio, y más específicamente insomnio ocasional, transitorio o crónico, destinado a evitar el abuso de uso del comprimido a expensas de un tercero.

El sujeto es más específicamente un mamífero, y muy particularmente un ser humano.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin, sin embargo, desear limitar su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

Comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, dosis 10 mg

Procedimiento de fabricación (véanse las Figuras 1 y 2):

Se mezcla tartrato de zolpidem con sílice coloidal anhidra en un lecho fluidizado. La mezcla se granula subsiguientemente en un lecho fluidizado usando una suspensión de copolímero de amino-metacrilato. Esta suspensión se prepara previamente dispersando copolímero de amino-metacrilato, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico y sílice coloidal hidratada en agua pura, según las recomendaciones del proveedor de copolímero de amino-metacrilato.

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Tartrato de zolpidem	10,00	4,00
Sílice coloidal anhidra (Aerosil® 200, vendida por Evonik Degussa GmbH®)	0,20	0,08
Copolímero de amino-metacrilato (Eudragit® EPO, vendido por Evonik Degussa GmbH®)	13,90	5,56
Laurilsulfato de sodio (vendido por Cognis®)	1,38	0,55
Ácido esteárico (Stearic Acid 2236®, vendido por Mallinckrodt Baker®)	2,06	0,83
Sílice coloidal hidratada (Syloid® FP 244, vendida por GRACE Davison®)	4,82	1,93
Manitol (Pearlitol® 160C, vendido por Roquette®, y/o Parteck M200, vendido por Merck®)	95,14	34,06
Polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL, vendida por ISP®)	25,00	10,00
Aspartamo (vendido por Ajinomoto Sweeteners Europe SAS)	3,75	1,50
Estearilfumarato de sodio (Pruv®, vendido por JRS Pharma®)	3,75	1,50
Dióxido de titanio (Titanium Dioxide 3328®, vendido por Cognis®)	30,00	12,00
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101, vendida por FMC Biopolymer®)	25,00	10,00
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO®, vendido por Gattefossé®)	7,50	3,00
Carbonato de calcio (Hubercal® 150, vendido por Huber®)	37,50	15,00
Total	250,00	100,00

Tabla 1

La mezcla de tartrato de zolpidem/sílice coloidal anhidra se granula pulverizando, mediante pulverización desde la parte de arriba, la suspensión a base de copolímero de amino-metacrilato, y después se seca.

5 El gránulo seco obtenido se clasifica y se tamiza, para seleccionar las partículas que tienen un tamaño de entre 100 µm y 250 µm.

Los gránulos seleccionados se revisten subsiguientemente con la misma suspensión de copolímero de amino-metacrilato en un lecho fluidizado equipado con una columna Wurster (procedimiento de pulverización por pulverización desde la parte inferior). Una vez que se ha depositado la cantidad de suspensión, el gránulo se seca y entonces se tamiza, para retener solamente las partículas que tienen un tamaño de entre 100 µm y 250 µm.

10 El gránulo revestido obtenido se mezcla subsiguientemente en una mezcladora giratoria, comprendiendo la fase externa manitol, polivinilpirrolidona reticulada, aspartamo, partículas de dióxido de titanio, behenato de glicerilo y carbonato de calcio. Finalmente, la mezcla se lubrica usando estearilfumarato de sodio en la mezcladora giratoria.

15 El manitol usado está en forma de un polvo (Pearlitol 160C), de gránulos (Parteck M200) o de una mezcla de polvo y gránulos; en particular, se ensayaron las relaciones de porcentajes de polvo/gránulos en peso que varían de 60/40-100/0.

La mezcla final obtenida se comprime en comprimidos en una prensa giratoria formadora de comprimidos.

La composición se describe con detalle en la Tabla 1.

La ruptura se midió según el ensayo descrito en la sección 2.9.1 de la Farmacopea Europea, usando un dispositivo de tipo Sotax DT3. El ensayo se llevó a cabo sin el disco. El resultado obtenido es 13 s.

20 La eficacia contra el uso indebido se evaluó introduciendo un comprimido en diferentes bebidas. En la siguiente Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos.

Bebida evaluada	Aspecto de la bebida tras la introducción del comprimido	Detección visual del comprimido
Agua	Líquido turbio con partículas blancas suspendidas	Si
Zumo de naranja	Partículas blancas que flotan en la superficie de la bebida	Sí
Bebida burbujeante de tipo cola	Efervescencia significativa de la bebida burbujeante, con presencia de partículas blancas en la espuma	Sí
Vino	Presencia de partículas blancas que flotan en la superficie del líquido	Sí
Whisky	Turbidez del líquido con presencia de partículas blancas suspendidas	Sí

Tabla 2

Ejemplo 2

Comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, dosis 5 mg

5 Los comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, dosificados a 5 mg, se fabrican según el mismo procedimiento de fabricación como el descrito en el Ejemplo 1.

La composición se describe con detalle en la siguiente Tabla 3.

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Tartrato de zolpidem	5,00	2,50
Sílice coloidal anhidra (Aerosil® 200, vendida por Evonik Degussa GmbH®)	0,10	0,05
Copolímero de amino-metacrilato (Eudragit® EPO, vendido por Evonik Degussa GmbH®)	6,93	3,47
Laurilsulfato de sodio (vendido por Cognis®)	0,68	0,34
Ácido esteárico (Stearic Acid 2236®, vendido por Mallinckrodt Baker®)	1,03	0,51
Sílice coloidal hidratada (Syloid® FP 244, vendida por GRACE Davison®)	2,40	1,20
Manitol (Pearlitol® 160C, vendido por Roquette®, y/o Parteck M200, vendido por Merck®)	71,86	35,92
Polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL, vendida por ISP®)	20,00	10,00
Aspartamo (vendido por Ajinomoto Sweeteners Europe SAS)	3,00	1,50
Estearilfumarato de sodio (Pruv®, vendido por JRS Pharma®)	3,00	1,50
Dióxido de titanio (Titanium Dioxide 3328®, vendido por Cognis®)	30,00	15,00
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101, vendida por FMC Biopolymer®)	20,00	10,00
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO®, vendido por Gattefossé®)	6,00	3,00
Carbonato de calcio (Hubercal® 150, vendido por Huber®)	30,00	15,00
Total	200,00	100,00

Tabla 3

La ruptura se midió según el ensayo descrito en la sección 2.9.1 de la Farmacopea Europea usando un dispositivo de tipo Sotax DT3. El ensayo se llevó a cabo sin un disco. El resultado obtenido es 14 s.

Ejemplo 3

Comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, dosis 2,5 mg

- 5 Los comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, dosificados a 2,5 mg, se fabrican según el mismo procedimiento de fabricación como el descrito en el Ejemplo 1.

La composición se describe con detalle en la siguiente Tabla 4.

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Tartrato de zolpidem	2,50	1,67
Sílice coloidal anhidra (Aerosil® 200, vendida por Evonik Degussa GmbH®)	0,05	0,03
Copolímero de amino-metacrilato (Eudragit® EPO, vendido por Evonik Degussa GmbH®)	3,47	2,32
Laurilsulfato de sodio (vendido por Cognis®)	0,34	0,23
Ácido esteárico (Stearic Acid 2236®, vendido por Mallinckrodt Baker®)	0,52	0,34
Sílice coloidal hidratada (Syloid® FP 244, vendida por GRACE Davison®)	1,20	0,80
Manitol (Pearlitol® 160C, vendido por Roquette®, y/o Parteck M200, vendido por Merck®)	50,40	33,6
Polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL, vendida por ISP®)	15,00	10,00
Aspartamo (vendido por Ajinomoto Sweeteners Europe SAS)	2,25	1,50
Estearilfumarato de sodio (Pruv®, vendido por JRS Pharma®)	2,25	1,50
Dióxido de titanio (Titanium Dioxide 3328®, vendido por Cognis®)	30,00	15,00
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101, vendida por FMC Biopolymer®)	15,00	10,00
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO®, vendido por Gattefossé®)	4,50	3,00
Carbonato de calcio (Hubercal® 150, vendido por Huber®)	22,5	15,00
Total	150,00	100,00

Tabla 4

- 10 La ruptura se midió según el ensayo descrito en la sección 2.9.1 de la Farmacopea Europea usando un dispositivo de tipo Sotax DT3. El ensayo se llevó a cabo sin un disco. El resultado obtenido es 14 s.

Los comprimidos según los Ejemplos 1-3 presentan curvas de disolución comparables en un medio de HCl 0,01 N (900 ml, pala a 50 rpm (revoluciones por minuto)) a los comprimidos de liberación inmediata con los nombres comerciales Myslee® 5 mg o 10 mg y Silnox® 10 mg.

15 Ejemplo 4

Comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, dosis 2,5 mg, 5,0 mg y 10,0 mg.

Los comprimidos orodispersables de tartrato de zolpidem, así dosificados se fabrican según el mismo procedimiento de fabricación como el descrito en el Ejemplo 1.

Las composiciones se describen con detalle en las siguientes Tablas 5, 6 y 7.

ES 2 545 510 T3

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Tartrato de zolpidem	2,50	1,67
Sílice coloidal anhidra (Aerosil® 200, vendida por Evonik Degussa GmbH®)	0,05	0,05
Copolímero de amino-metacrilato (Eudragit® EPO, vendido por Evonik Degussa GmbH®)	2,84	2,84
Laurilsulfato de sodio (vendido por Cognis®)	0,29	0,29
Ácido esteárico (Stearic Acid 2236®, vendido por Mallinckrodt Baker®)	0,42	0,42
Sílice coloidal hidratada (Syloid® FP 244, vendida por Grace Davison®)	0,98	0,98
Subtotal de gránulos de tartrato de zolpidem	7,08	7,08
Manitol en polvo (Pearlitol® 160C, vendido por Roquette®)	25,60	25,60
Gránulos de manitol (Parteck M200, vendidos por Merck®)	17,07	17,14
Polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL, vendida por ISP®)	7,00	7,00
Aspartamo (vendido por Ajinomoto Sweeteners Europe SAS)	1,50	1,50
Estearilfumarato de sodio (Pruv®, vendido por JRS Pharma®)	1,50	1,50
Dióxido de titanio (Titanium Dioxide 3328®, vendido por Cognis®)	15,00	15,00
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101, vendida por FMC Biopolymer®)	10,00	10,00
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO®, vendido por Gattefosse®)	0,25	0,25
Carbonato de calcio (Hubercal® 150, vendido por Huber®)	15,00	15,00
Total	100,00	100,00

Tabla 5

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Tartrato de zolpidem	5,00	2,50
Sílice coloidal anhidra (Aerosil® 200, vendida por Evonik Degussa GmbH®)	0,10	0,05
Copolímero de amino-metacrilato (Eudragit® EPO, vendido por Evonik Degussa GmbH®)	5,69	2,85
Laurilsulfato de sodio (vendido por Cognis®)	0,57	0,29
Ácido esteárico (Stearic Acid 2236®, vendido por Mallinckrodt Baker®)	0,84	0,42
Sílice coloidal hidratada (Syloid® FP 244, vendida por Grace Davison®)	1,97	0,99
Subtotal de gránulos de tartrato de zolpidem	14,17	7,09
Manitol en polvo (Pearlitol® 160C, vendido por Roquette®)	51,20	25,60
Gránulos de manitol (Parteck M200, vendidos por Merck®)	34,13	17,07
Polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL, vendida por ISP®)	14,00	7,00
Aspartamo (vendido por Ajinomoto Sweeteners Europe SAS)	3,00	1,50
Estearilfumarato de sodio (Pruv®, vendido por JRS Pharma®)	3,00	1,50

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Dióxido de titanio (Titanium Dioxide 3328 [®] , vendido por Cognis [®])	30,00	15,00
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH 101, vendida por FMC Biopolymer [®])	20,00	10,00
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO [®] , vendido por Gattefossé [®])	0,50	0,25
Carbonato de calcio (Hubercal [®] 150, vendido por Huber [®])	30,00	15,00
Total	200,00	100,00

Tabla 6

Composición	Fórmula unitaria (mg)	Porcentaje de fórmula (%)
Tartrato de zolpidem	10,00	2,50
Sílice coloidal anhidra (Aerosil [®] 200, vendida por Evonik Degussa GmbH [®])	0,20	0,05
Copolímero de amino-metacrilato (Eudragit [®] EPO, vendido por Evonik Degussa GmbH [®])	11,37	2,84
Laurilsulfato de sodio (vendido por Cognis [®])	1,14	0,29
Ácido esteárico (Stearic Acid 2236 [®] , vendido por Mallinckrodt Baker [®])	1,69	0,42
Sílice coloidal hidratada (Syloid [®] FP 244, vendida por Grace Davison [®])	3,93	0,98
Subtotal de gránulos de tartrato de zolpidem	28,33	7,08
Manitol en polvo (Pearlitol [®] 160C, vendido por Roquette [®])	102,40	25,60
Gránulos de manitol (Parteck M200, vendidos por Merck [®])	68,26	17,07
Polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon [®] CL, vendida por ISP [®])	28,00	7,00
Aspartamo (vendido por Ajinomoto Sweeteners Europe SAS)	6,00	1,50
Estearilfumarato de sodio (Pruv [®] , vendido por JRS Pharma [®])	6,00	1,50
Dióxido de titanio (Titanium Dioxide 3328 [®] , vendido por Cognis [®])	60,00	15,00
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH 101, vendida por FMC Biopolymer [®])	40,00	10,00
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO [®] , vendido por Gattefossé [®])	1,00	0,25
Carbonato de calcio (Hubercal [®] 150, vendido por Huber [®])	60,00	15,00
Total	400,00	100,00

Tabla 7

- 5 La ruptura se midió para estos comprimidos según el ensayo descrito en la sección 2.9.1 de la Farmacopea Europea usando un dispositivo de tipo Sotax DT3. El ensayo se llevó a cabo sin el disco. Los resultados obtenidos son 17 s aproximadamente para estas tres composiciones.

La eficacia contra el uso indebido se evaluó introduciendo estos comprimidos en diferentes bebidas. Los resultados obtenidos son similares para las tres composiciones. Los resultados así obtenidos para las tres composiciones se presentan en la siguiente Tabla 8.

Bebida evaluada	Aspecto de la bebida tras la introducción del comprimido	Detección visual del comprimido
Agua	Líquido turbio con partículas azules suspendidas	Sí
Zumo de naranja	Cambio de color del zumo de naranja a verde	Sí
Bebida burbujeante de tipo cola	Efervescencia significativa de la bebida burbujeante, con presencia de partículas azules en la espuma	Sí
Vino	Presencia de partículas blancas que flotan en la superficie del líquido	Sí
Whisky	Turbidez del líquido con coloración verdosa	Sí

Tabla 8

REIVINDICACIONES

1. Comprimido farmacéutico orodispersable, caracterizado por que comprende zolpidem o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente disgregante, al menos un agente soluble de tipo poliol, y componentes que, si el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol, generan un medio visual que corresponde a la opacificación de la bebida y a al menos algún otro medio visual escogido de efervescencia, la formación de partículas insolubles, la flotación del comprimido y una combinación de estos medios visuales, comprendiendo los componentes que generan la mencionada opacificación de la bebida partículas de dióxido de titanio.
2. Comprimido según la reivindicación 1, caracterizado por que los componentes que generan la opacificación de la bebida consisten en partículas de dióxido de titanio.
3. Comprimido según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que comprende al menos 15 mg de partículas de dióxido de titanio.
4. Comprimido según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que comprende al menos un generador de efervescencia; ventajosamente, el mencionado generador está compuesto únicamente de un generador de dióxido de carbono, escogido preferiblemente de un carbonato o un bicarbonato de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo o de un aminoácido, tal como carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, sesquicarbonato de sodio, y sus mezclas; ventajosamente, el generador de dióxido de carbono es carbonato de calcio.
5. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que comprende adicionalmente un excipiente lipófilo escogido de estearatos, palmitatos/estearatos y behenatos de glicerilo; aceites vegetales hidrogenados y sus derivados; ceras vegetales y de animales y sus derivados; aceites de ricino hidrogenados y sus derivados; y ésteres y alcoholes cetílicos; preferiblemente, el excipiente lipófilo es behenato de glicerilo.
6. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el agente disgregante se escoge de carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada y polivinilpirrolidona reticulada, y más ventajosamente polivinilpirrolidona reticulada.
7. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el agente soluble de tipo poliol se escoge de manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y sus mezclas; preferiblemente, el agente soluble de tipo poliol es manitol.
8. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cantidad del agente soluble de tipo poliol está entre 20 y 50% en peso, preferiblemente entre 30 y 45% en peso, con respecto al peso total del comprimido.
9. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el zolpidem se reviste con un agente de revestimiento a base de un polímero que es soluble a pH 5 o menos y que es permeable a pH por encima de 5; en particular, el agente de revestimiento es un copolímero de amino-metacrilato.
10. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende adicionalmente al menos un excipiente hidrófilo escogido preferiblemente de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; gomas vegetales y sus derivados; derivados de ácido alginico; polietilenglicoles y sus derivados; almidones y sus derivados; sílices y sus derivados; polimetacrilatos; y copolímeros de ácidos acrílico y metacrílico.
11. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que comprende (1) una fase interna que comprende gránulos revestidos a base de zolpidem y un agente de revestimiento a base de un polímero que es soluble a pH 5 o menos y que es permeable a un pH por encima de 5, (2) una fase externa que comprende al menos un agente disgregante, al menos un agente soluble de tipo poliol, y componentes que, si el comprimido se introduce en una bebida acuosa que comprende opcionalmente alcohol, generan un medio visual que corresponde a una opacificación de la bebida y a al menos algún otro medio visual escogido de efervescencia del comprimido, la flotación del comprimido, la formación de partículas insolubles y la combinación de estos medios visuales, siendo los componentes que generan la mencionada opacificación de la bebida partículas de dióxido de titanio.
12. Comprimido según la reivindicación 11, caracterizado por que la fase externa comprende partículas de dióxido de titanio, un agente que genera dióxido de carbono y al menos un excipiente lipófilo.
13. Comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por que la fase externa comprende partículas de dióxido de titanio, carbonato de calcio y behenato de glicerol, y está desprovista preferiblemente de compuesto ácido farmacéuticamente aceptable.
14. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende de 1 a 5% en peso de zolpidem, tal como, por ejemplo, 2,5, 5 o 10 mg por comprimido, al menos 15 mg de partículas de

5 dióxido de titanio por comprimido, de 2 a 15%, preferiblemente de 4 a 12%, de agente disgregante, y de 20 a 50%, preferiblemente de 30 a 45%, de agente soluble de tipo poliol, y preferiblemente comprende adicionalmente de 5 a 25% en peso, preferiblemente de 10 a 20% en peso, de generador de efervescencia, y de 0,05 a 15%, preferiblemente de 0,1 a 6%, de excipientes lipófilos, expresándose los porcentajes con respecto al peso total del comprimido.

15. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso oral en un método para el tratamiento de insomnio, en particular insomnio ocasional, transitorio o crónico.

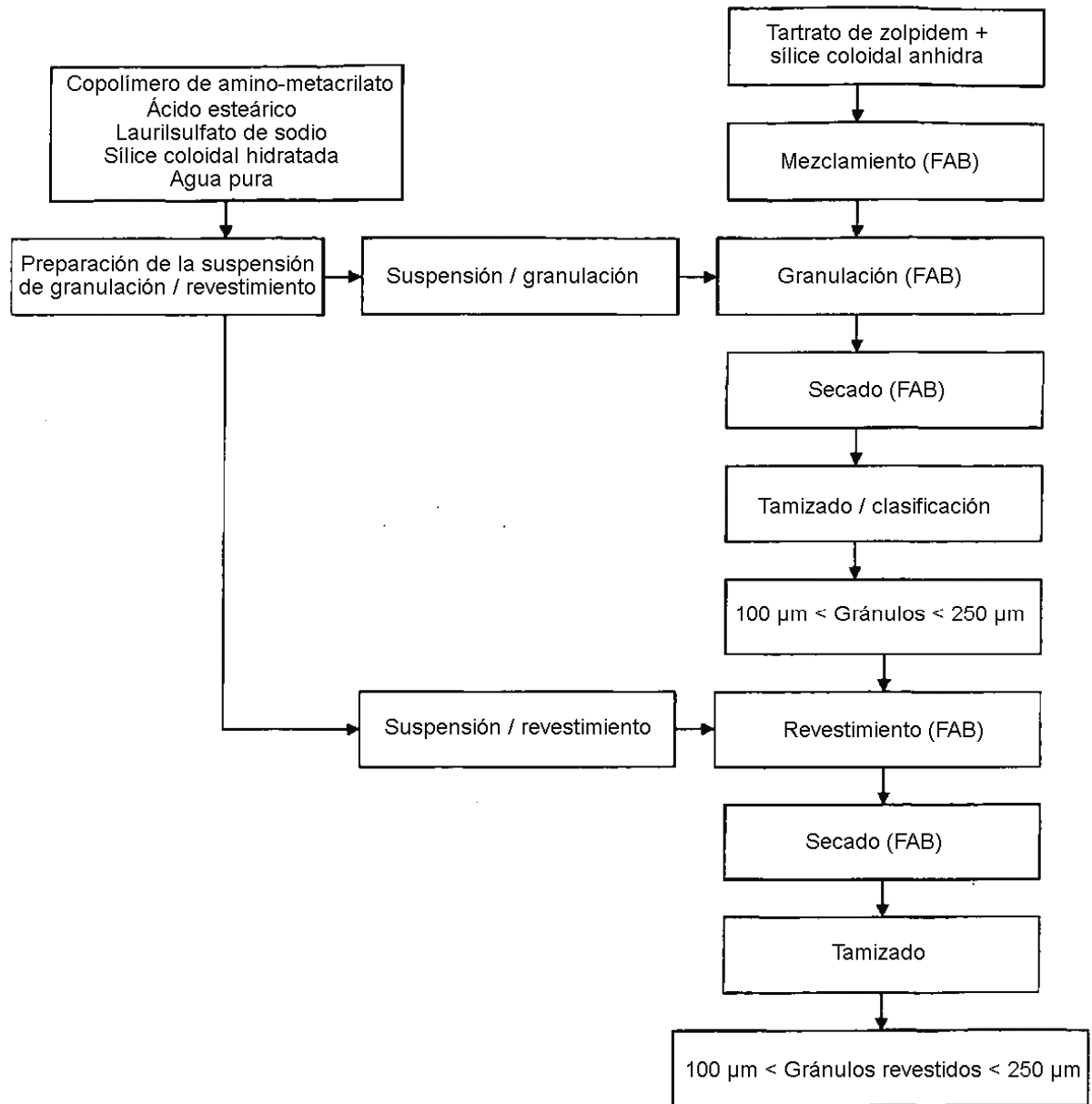


Figura 1

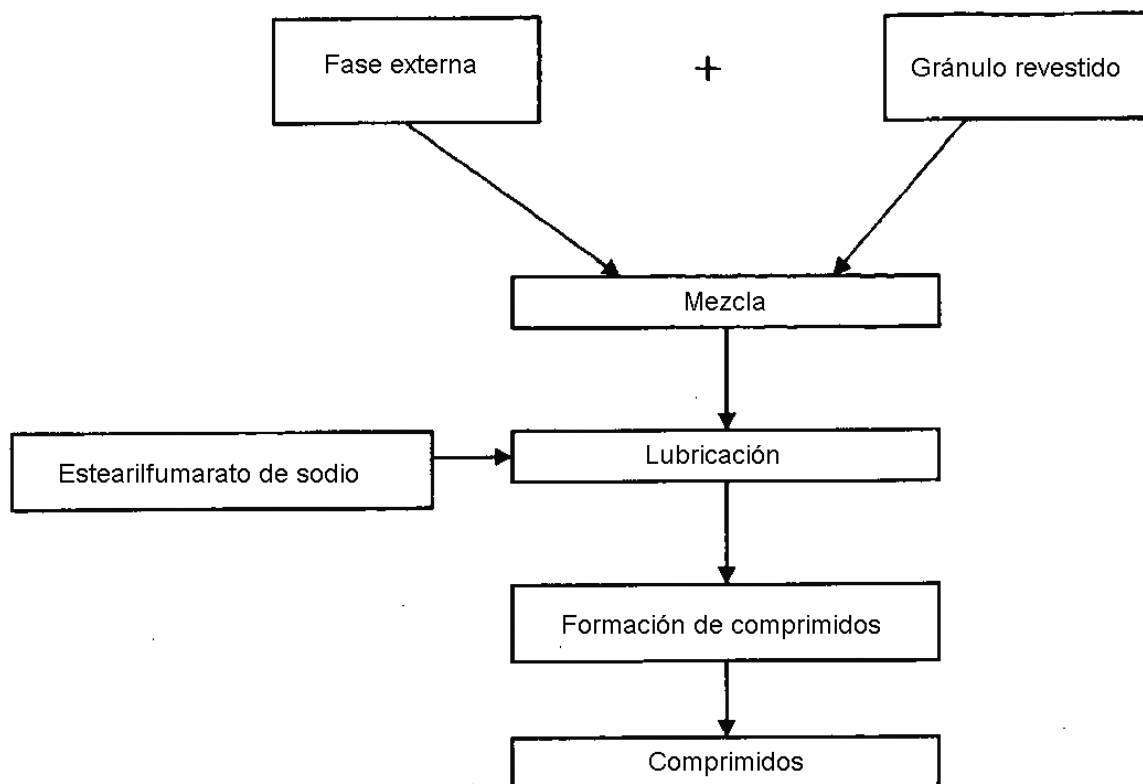


Figura 2